

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**Aq.-peritoneal dialysis solns. for e.g. haemodialysis - consists of two solns. mixed before use to give a soln. of defined pH, bicarbonate ion content and carbon dioxide partial pressure**

**Patent Assignee: BAXTER INT INC; BAXTER DEUT GMBH**

**Inventors: DU MOULIN A; MUELLER-DERLICH J; DUMOULIN A; MULLER-DERLICH J**

**Abstract:**

EP 564672 A

Aq. peritoneal dialysis solns. are obtd. immediately before use from two seaprate solns., the first soln. (A) contg. osmotically effective substances and the second soln. (B) contg. bicarboante ions. (A) contains anions of mono- and/or dicarboxylic acids and has a pH of 4.5-5.8. (B) contains an amino acid or peptide component and has a pH of 7.2-10.0. The ready-to-use soln. contas. 23-26 mmol.l bicarbonate ions and has a CO<sub>2</sub> partial pressure of 25-70 mmHg and pH 7.2-7.6.

Prof. the two solns. are placed in separate compartments of a double chamber sachet. There may be one or more amino acids or peptides in soln. (B). The osmotically effective substance in soln. (A) is glucose and the carboxylic acid anion is lactate. The solns. may also contain ions chosen from Na<sup>+</sup>, Cr, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> or K<sup>+</sup>.

USE/ADVANTAGE - The solns. are suitable for continuous ambulant pertiioneal dialysis or for haemodialysis and have a physiological composition with respect to pH, bicarbonate ion concn. and CO<sub>2</sub> partial pressure and do not have the acidic pH of previous solns. which led to damage of the peritoneum, irritation of the body's defence system and pains in the stomach region. The pH can be set exactly in the two individual solns. and remains stable

Dwg. 0/13

EP 564672 B

An aqueous peritoneal dialysis solution which is obtained immediately prior to administration from two individual solutions, characterized in that the first individual solution contains an osmotically active substance and anions of mono- and/or dicarboxylic acids and has a p value of 4.5 to 5.8, that the second individual solution contains bicarbonate ions, and an amino acid component of a peptide component and has a pH value of 7.2 to 10.0, and that the ready-to-use solution contains 23 to 25 mmoles/L bicarbonate ions and has a CO<sub>2</sub> partial pressure of 25 to 70 mmHg and a Ph value of 7.2 to 7.6.

(Dwg.0/0)

Derwent World Patents Index

© 2002 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 9628479

**Aq.-peritoneal dialysis solns. for e.g. haemodialysis - consists of two solns. mixed before use to give a soln. of defined pH, bicarbonate ion content and carbon dioxide partial pressure**

**Patent Assignee:** BAXTER INT INC; BAXTER DEUT GMBH

**Inventors:** DU MOULIN A; MUELLER-DERLICH J; DUMOULIN A; MULLER-DERLICH J

#### Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
<u>EP 564672</u>	A1	19931013	EP 92105911	A	19920406	199341	B
WO 9319792	A1	19931014	WO 93EP837	A	19930405	199342	
JP 6507822	W	19940908	JP 93517118	A	19930405	199440	
			WO 93EP837	A	19930405		
<u>EP 564672</u>	B1	19960619	EP 92105911	A	19920406	199629	
DE 59206619	G	19960725	DE 506619	A	19920406	199635	
			EP 92105911	A	19920406		
<u>US 5827820</u>	A	19981027	US 94150152	A	19940411	199850	
			US 95538344	A	19951003		
			US 97884557	A	19970627		
<u>EP 564672</u>	B2	19990506	EP 92105911	A	19920406	199922	

**Priority Applications (Number Kind Date):** EP 92105911 A ( 19920406)

**Cited Patents:** EP 22922 ; EP 399549 ; EP 437274 ; WO 8701286; WO 9108008; WO 93108008

#### Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
<u>EP 564672</u>	A1	G	10	A61M-001/28	
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL PT SE					
WO 9319792	A1	G	19	A61M-001/28	
Designated States (National): JP US					
JP 6507822	W			A61M-001/28	Based on patent WO 9319792
<u>EP 564672</u>	B1	G	9	A61M-001/28	
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL PT SE					
DE 59206619	G			A61M-001/28	Based on patent EP 564672
<u>US 5827820</u>	A			A61K-031/195	Cont of application US 94150152
					Cont of application US 95538344
<u>EP 564672</u>	B2	G		A61M-001/28	
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL PT SE					

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平6-507822

第1部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)9月8日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 M 1/28		9052-4 C	
1/14	3 2 1	9052-4 C	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平5-517118
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)4月5日
(85) 翻訳文提出日	平成5年(1993)12月3日
(86) 国際出願番号	P C T / E P 9 3 / 0 0 8 3 7
(87) 国際公開番号	W O 9 3 / 1 9 7 9 2
(87) 国際公開日	平成5年(1993)10月14日
(31) 優先権主張番号	9 2 1 0 5 9 1 1 . 9
(32) 優先日	1992年4月6日
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)
(81) 指定国	J P , U S

(71) 出願人	バクスター・ドイチュラント・ゲゼルシャ フト・ミット・ベシュレンクター・ハフツ ング ドイツ連邦共和国85716ウンターシュライ スハイム、エジソンシュトラッセ3番
(72) 発明者	ドゥムリン、アクセル ドイツ連邦共和国85229マルクトーインデ ルスドルフ、ジーモンレープルーシュト ラーセ29アー番
(72) 発明者	ミュラー・デルリッヒ、ユッタ ドイツ連邦共和国80634ミュンヘン、ヒル シュベルクシュトラッセ14番
(74) 代理人	弁理士 青山 篠 (外1名)

(54) 【発明の名称】 水性腹膜透析溶液

## (57) 【要約】

この発明の主題は、二つの個別溶液から投与直前に得られ、その第1の個別溶液は浸透圧活性な物質を含み、その第2の個別溶液は重炭酸塩イオンを含み、第1の個別溶液はモノ-および/またはジカルボン酸のアニオンを含み4.5~5.8のpHをもち、第2の個別溶液はアミノ酸成分またはペプチド成分を含み7.2~10.0のpHをもち、および使用準備のできた溶液は23~26ミリモル/Lの重炭酸塩イオンを含みCO<sub>2</sub>分圧25~70mmHgと7.2~7.6のpHとをもつ水性腹膜透析溶液に関する。

## 請求の範囲

1. 第1の個別溶液が浸透圧活性物質を含み、第2の個別溶液が重炭酸塩イオンを含む二つの個別溶液から投与直前に得られる水性腹膜透析溶液において、第1の個別溶液がモノ-および/またはジカルボン酸のアニオンを含み4.5～5.8のpHをもち、第2の個別溶液がアミノ酸成分またはペプチド成分を含み7.2～10.0のpHをもち、および使用準備のできた溶液が23～26ミリモル/Lの重炭酸塩イオンを含みCO<sub>2</sub>分圧25～70mmHg、pH7.2～7.6であることを特徴とする水性腹膜透析溶液。
2. 二つの個別溶液が二つのチャンバーを備えたバッグの別々の区画で用いることができることを特徴とする請求項1の溶液。
3. 第2の個別溶液中のアミノ酸成分が単一のアミノ酸または最低限二つのアミノ酸の混合物であることを特徴とする請求項1または2の溶液。
4. 第2の個別溶液中のペプチド成分が単一のペプチドまたは最低限二つのペプチドの混合物であることを特徴とする請求項1または2の溶液。
5. 第1の個別溶液中の浸透圧活性物質がグルコースであるということの特徴とする請求項1から4のいずれかによる溶液。
6. 第1の個別溶液中のカルボン酸アニオンが乳酸塩であるということの特徴とする請求項1から5のいずれかによる溶液。
7. 加えてNa<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、またはK<sup>+</sup>のようなイオンが存在するという特徴とする請求項1から6のいずれかによる溶液。

他方の個別溶液には重炭酸塩イオンが含まれ、pHは7.0～7.6である。この型の腹膜透析溶液の問題は、二つの個別溶液が十分に安定でなく、特にpH値に関しては不安定である。加えて個別溶液のpHを調整するのは非常に困難である。かくして、この発明で解決すべき課題は、上記のpH問題が生じないようなpH値、重炭酸塩イオン濃度、およびpCO<sub>2</sub>とに関して生理的組成をもつ腹膜透析を提供することであった。

この発明の主眼は、請求項1による水性腹膜透析溶液である。

有用な実施態様は請求項2から7に記載してある。

クレームの腹膜透析溶液では、pH値、重炭酸塩イオン濃度、およびpCO<sub>2</sub>に関して生理的組成が得られており、個別溶液のpHは、モノ-またはジカルボン酸のアニオンまたはアミノ酸およびペプチドの緩衝効果により非常に容易に且つ正確に調整することができる。

第1の個別溶液のpH値は4.5から5.8、好ましくは4.8から5.6、しかし特に5.0から5.5が好ましい。

第1の個別溶液に用いるモノ-および/またはジカルボン酸のアニオンとしては、例えば乳酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、またはギ酸塩が含まれるが、好ましくは乳酸塩または酢酸塩、特に好ましいのは乳酸塩である。

第1の個別溶液に用いる浸透圧活性物質は、例えばグルコース、ガラクトース、ポリグルコース、またはフラクトースおよびグリセロールまたはソルビトールのようなポリオール類であってよい。好ましくはグルコースまたはガラクトース、特に好ましくはグルコースが用いられる。

第2の個別溶液のpH値は7.2から10.0、好ましくは7.3から8.0、しかし特に好ましくは7.4から7.6である。

第2の個別溶液にはアミノ酸混合物もしくは1個のアミノ酸、またはペプチド混合物もしくは1個のペプチドを含む。アミノ酸もしくはアミノ酸混合物またはペプチドもしくはペプチド混合物の選択は、なんら特別のアミノ酸またはアミノ酸混合物またはなんら特別のペプチドまたはペプチド混合物に限定されるもので

## 水性腹膜透析溶液

この発明の主眼は、使用直前に二つの個別溶液から得られ、浸透圧活性物質および重炭酸塩イオンを含む水性腹膜透析溶液に関する。

急性または慢性腎臓疾患の患者の場合、残されたわずかの腎機能を代替手段によって補償しなければならない。このような代替手段には血液透析および腹膜透析がある。いわゆるCAPD（連続的外来腹膜透析）では、腎臓疾患にかかっている患者の腹腔を1日数回新鮮な腹膜透析溶液で満たす。この型の透析の場合、解毒および脱水は、腹腔全体を囲んでいる腹膜によって起こる。物質交換中、腹膜は半透膜として作用し、これを通して拡散中であるかのように溶解している物質が透過する。この物質輸送の詳細はまだ完全には解明されていない。2～3時間以内に拡散により、尿中へ排泄されるべき物質の濃度が、新たに投与した腹膜透析溶液中に拡散により増加する。同時に、浸透平衡に相当して、液体は腔外濾過により除かれる。腹膜透析溶液は、4～8時間腹腔内に留め、その後カテテルによって取り出す。この方法は一般に1日4回行い、ほぼ30～40分続けられる。腹膜透析溶液を取り換えるとき、カテテルと腹膜透析バッグの間の延長ラインをとりはずす必要がある。

これまで特に連続的外来腹膜透析に使用してきた透析溶液は、安定性の理由でpH値が5.2～5.5の範囲の酸性であった。このような酸性透析溶液は腹膜に損傷を生じ、体の防御系を刺激し、および腹腔に痛みを引き起こす可能性がある。腹腔内投与用のこのような腹膜透析溶液およびその溶液については、例えばドイツ特許第DE-A-3,821,043号に記載されている。しかしそのpH値が7.0から7.6の範囲にある腹膜透析溶液も使用している。二つの個別溶液からなるこの型の溶液はヨーロッパ特許第EP-A-0,399,549号で知られている。この個別溶液の一方には浸透圧活性物質が含まれ、5.5～6.2のpH値を持ち、

はない。20の既知のアミノ酸のいずれも1個の成分または混合物中の成分として使用することもできる。例えば用いられるペプチドは牛乳蛋白からの加水分解物である。

第1および第2の個別溶液のpH値は、塩酸、乳酸、または酢酸のような生理的適応性のある酸類、好ましくは塩酸によって調整することができる。二つの個別溶液は一般には3:1から1:3、好ましくは1:1から1:2の比率で混合する。

次のデータは腹膜透析溶液、すなわち二つの個別溶液を混合した後の溶液、の組成に関するものである。

腹膜透析溶液中の浸透圧活性物質の濃度は0.5から10%、好ましくは0.8から7%、特に好ましくは1から5%である。

腹膜透析溶液中のモノ-および/またはジカルボン酸のアニオンの濃度は5から100ミリモル/L、好ましくは10から60ミリモル/L、そして特に15から40ミリモル/Lが好ましい。

腹膜透析溶液中のアミノ酸成分またはペプチド成分の濃度は0.05重量%から2重量%、好ましくは0.1重量%から1重量%、そして特に好ましくは0.2から0.5重量%である。

浸透圧活性物質の濃度は上述の成分の寄与に応じて低くなる。

腹膜透析溶液はまたNa<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>またはK<sup>+</sup>のようなイオンを含んでいるのが好ましい。これらのイオンの濃度はヨーロッパ特許EP-A-0,399,549号またはヨーロッパ特許第EP-A-0,347,714号に記載されているような先行技術によって明らかである。

腹膜透析溶液はまたビタミン類、蛋白質代謝に影響するホルモン類、脂肪酸および/または脂質のような普通の添加物を含んでいても好ましいかもしれない。

この発明では、腹膜透析溶液は次のパラメータを有する：23～26ミリモル/Lの重炭酸塩、25～70mmHgのpCO<sub>2</sub>、pH値7.2から7.6。

上述の腹膜透析溶液のパラメータは二つの個別溶液によって制御する。そのた

め二つの個別溶液は相互に正確に調整する必要がある。

第2の個別溶液に要求されるpH値、 $pH_{11}$ は下の方程式によって定義され、この方程式は、pHが物質量の濃度およびpK値ならびに一般にあらわしめ定まっているpH値に依存することを示している。

$$pH_{11} = pK_{11} + \log \left[ \frac{C_{11w} (10^{pH_{11} - pK_{11}} + 1)}{C_{11w} - D (10^{pH_{11} - pK_{11}} + 1)} - 1 \right]$$

ここで

$$D = C_{11w} \left[ \frac{1}{10^{pH_{11} - pK_{11}} + 1} - \frac{1}{10^{pH_{11} - pK_{11}} + 1} \right]$$

もし二つの個別溶液の各々に解離物質がただ一つだけ存在するなら、カルボキシル基のpK値は第1の個別溶液に使用することができ、アミノ基のpK値は第2の個別溶液に使用することができる。

二つの個別溶液中に2種以上の解離基があるなら、全解離基を合わせた化合物のpK値は、それぞれの個別溶液について次式によって計算できる：

$$pK = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} C pK_i}{\sum_{i=1}^{i=n} C_i}$$

例えば、一つの物質に二つの解離基がある場合には、 $\overline{pK}$ は次のように計算できる：

$$\overline{pK} = \frac{pK_1 + pK_2}{2}$$

この場合に、pHが6.5以下ではアニオン基だけ、pHが6.5より大きい場合にはカチオン基だけを考慮すべきである。かくして、ヒスチジンの場合には、 $\overline{pK}$ を計算するにはカルボキシル基のpKは考慮しない。

簡略記号は次の意味を有する：

$pH_{11}$  = 第2の個別溶液のpH値

$C_{11w}$  = 緩衝透析溶液中の重炭酸イオンと第2の個別溶液からのアミノ酸成分またはペプチド成分のモル濃度の和

$pK_{11}$  = 第2の個別溶液の成分のpK値（必要なら(3)式により計算する）

$pH_w$  = 二つの個別溶液を混合後の緩衝透析溶液の必要とされるpH値

$pH_1$  = 第1の個別溶液のpH値

$C_{1w}$  = 緩衝透析溶液中の第1の個別溶液のモノおよび/またはジカルボン酸のアニオン類のモル濃度の和

$pK_1$  = 第1の個別溶液のカルボン酸類のpK値（必要なら(3)式により計算する）

$c_i$  = 物質iの濃度

$pK_i$  = 物質iのpK値

$pK_1$  = 解離基1のpK値

$pK_2$  = 解離基2のpK値

$\overline{pK}$  = 二つの解離基を有する物質の平均pK値

第2の個別溶液について調整しなければならないpH値は(1)式により計算する。これには両方の個別溶液のpK値の計算を必要とし、これは(3)式にしたがって行う。また、次のパラメータも前記で覚えておくまたは設定しておくなければならない：(二つの個別溶液を混合した後の)緩衝透析溶液のpH値；モノおよび/またはジカルボン酸のアニオンを含む第1の個別溶液のpH値、および第1または第2の個別溶液それぞれに由来する、緩衝透析溶液中のカルボン酸または重炭酸塩の濃度およびアミノ酸またはペプチドの濃度。これらのパラメータと共に、(2)式の(D)を計算し、(1)式に入れる。

上の式により、各アミノ酸についてまたは各アミノ混合物についてまたは各ペプチドについてまたは各ペプチド混合物について、pH値を計算することができ、

このpH値を第2の個別溶液にあてがう。かくして二つの個別溶液を混合した後の緩衝透析溶液に必要とするpH値が確実に得られる。

第2の個別溶液のpH値を計算するために用いた方法は、同様にして、第2の個別溶液のパラメータおよび緩衝透析溶液のパラメータがそれぞれわかっているか設定されているときに第1の個別溶液のpHを計算するのに応用する。

第2の個別溶液は重炭酸塩を含むから、第2の個別溶液のpH値は、 $CO_3$ ができるだけ少ししか逃げないように密閉系で調整してもよい。

この発明による緩衝透析溶液は、例えば、ヨーロッパ特許第EP-A-0,161,471号に記載されているような既知の方法にしたがって取り扱うことができる。二つの個別溶液は二つのチャンバーを備えたバッグ中で滅菌し、貯蔵するのが好ましい。緩衝透析溶液の投与に先立って二つの個別溶液を、単にふたつのチャンバー間にあるバルブを開けることにより滅菌条件下で非常に容易に混合することができる。これらのバッグは一般にプラスチック材料でできているから、気体特に $CO_2$ に対して確実に非透過性にななければならない。このため、これらのバッグの外側表面はアルミホイルでシールする。

ふたつのチャンバーを備えたバッグ中で二つの溶液を滅菌、混合するに代わるものとして、二つの個別溶液を別々のコンテナ類（バッグ類、びん類）中で滅菌し、保存することも可能である。投与に先立って必要とされる二つの個別溶液の混合のために、適当な連結系（管系）を使用することも役に立つ。

実際的な理由で、重炭酸塩を含有する第2の個別溶液は $CaCO_3$ の沈殿を避けるために $Ca^{+2}$ はまったく含んでいない。

この発明による緩衝透析溶液は一般に緩衝透析に使用される；しかし、血液透析に使用してもよい。

以下に、添付図に基づいてこの発明をより詳細に記述しよう：

図(A)は緩衝透析溶液中の濃度( $C_{11w}$ )および第2の個別溶液由来の物質のpK値の関数として、第2の個別溶液を第1の個別溶液と混合した後の緩衝透析溶液が7.4のpH値を持つために、第2の個別溶液中にあてがわれるべきpH値を示している。第1の個別溶液のpK値は $pK_1 = 4.0$ で、第1の個別溶液中のモノ-および/またはジカルボン酸の濃度は $c_1 = 70$ ミリモル/Lである。

図(A)からわかるように、第2の個別溶液にあてがうべきpH値は第2の個別溶液由来の物質の濃度に依存している。比較的高濃度でしてpK値に依存して、pHは小さな濃度変化に対して比較的鈍感である。しかし、比較的低濃度では、濃度の小さな変化も必要とするpH値にかなりの効果を及ぼす。

このように、製造技術の観点からは、高い濃度領域が間違いなく好ましい。図(B)は、第2の個別溶液を第1の個別溶液( $pH_1 = 5.2$ )と混合した後の緩衝透析溶液がpH値7.4をもつための第2の個別溶液のpH値を、第2の個別溶液由来の物質のpK値および緩衝透析溶液中のそれらの濃度の関数として示している。第1の個別溶液のpK値は $pK_1 = 4.0$ であり、第1の個別溶液中のモノ-および/またはジカルボン酸のアニオンの濃度は $c_1 = 70$ ミリモル/Lである。

図(B)はカーブの極小点を除けば、同じpH値を導くためにふたつのpK値が存在することを明瞭に示している。またあてがうべきpK値を決めれば、選んだ濃度で確実に、二つの個別溶液を混合した後に必要とするpH値が得られるようにpH値を調整できるかどうかが決まる。

次の実施例でこの発明をより詳細に説明しよう。  
緩衝透析溶液は二つの個別溶液からなり、これらは二つのチャンバーを備えたバッグの二つの区画の中で用いることができる。第1の個別溶液はグルコース、乳酸塩、および電解質を含み、第2の個別溶液は重炭酸塩イオンおよび15種の異なるアミノ酸を含んでいる。緩衝透析溶液を得るために、投与直前に、二つの個別溶液を結合する。この混合物のために、37℃で7.20から7.60の範囲の生理pH値を設定し、こうして平均pH値として生理pH値7.4が得られる。グルコースを含有する第1の個別溶液はpH値5.00、5.20または5.50（オートクレーブ前）となるように設定し、それらのデータに基づいて第2の個別溶液のpHを計算した。その結果により、第2の個別溶液を酸によってそのpH値を示している。第1の個別溶液のpK値は $pK_1 = 4.0$ で、第1の個別溶液中のモノ-および/またはジカルボン酸の濃度は $c_1 = 70$ ミリモル/Lである。

図(B)はカーブの極小点を除けば、同じpH値を導くためにふたつのpK値が存在することを明瞭に示している。またあてがうべきpK値を決めれば、選んだ濃度で確実に、二つの個別溶液を混合した後に必要とするpH値が得られるようにpH値を調整できるかどうかが決まる。

次の実施例でこの発明をより詳細に説明しよう。

緩衝透析溶液は二つの個別溶液からなり、これらは二つのチャンバーを備えたバッグの二つの区画の中で用いることができる。第1の個別溶液はグルコース、乳酸塩、および電解質を含み、第2の個別溶液は重炭酸塩イオンおよび15種の異なるアミノ酸を含んでいる。緩衝透析溶液を得るために、投与直前に、二つの個別溶液を結合する。この混合物のために、37℃で7.20から7.60の範囲の生理pH値を設定し、こうして平均pH値として生理pH値7.4が得られる。グルコースを含有する第1の個別溶液はpH値5.00、5.20または5.50（オートクレーブ前）となるように設定し、それらのデータに基づいて第2の個別溶液のpHを計算した。その結果により、第2の個別溶液を酸によってそのpH値を示している。第1の個別溶液のpK値は $pK_1 = 4.0$ で、第1の個別溶液中のモノ-および/またはジカルボン酸の濃度は $c_1 = 70$ ミリモル/Lである。

特表平6-507822 (4)

Hに調整する。

さらに、使用準備できた腹膜透析液が2.4ミリモル/Lの重炭酸塩を含有するように、二つの個別溶液を処方する。

第1個別溶液（グルコース/乳酸塩溶液）：

- 2.96%、5.38%、または9.63%のグルコース
- 40ミリモル/Lの乳酸ナトリウム（ $pK_s=3.86$ ）
- 4.7ミリモル/Lの $CaCl_2$
- 2ミリモル/Lの $MgCl_2$
- 258ミリモル/Lの $NaCl$

第2個別溶液（アミノ酸/重炭酸塩溶液）：

- 40.44ミリモル/Lの重炭酸ナトリウム（ $pK_s=5.98$ ）
- 0.4重量%（31.25ミリモル/L）のアミノ酸

腹膜透析溶液（二つの個別溶液の混合物）：

- 第1個別溶液0.75L+第2個別溶液1.25L
- 1.11%、2.02%、または3.61%のグルコース
- 0.25重量%のアミノ酸
- 15ミリモル/Lの乳酸ナトリウム
- 24ミリモル/Lの重炭酸ナトリウム（1.28ミリモル/Lの $CO_2$ ）
- 3.75ミリモル/Lの $CaCl_2$
- 0.75ミリモル/Lの $MgCl_2$
- 97ミリモル/Lの $NaCl$

使用したアミノ酸：

バリン	2.70	ミリモル/L（ $pK_s=9.62$ ）
ロイシン	1.77	ミリモル/L（ $pK_s=9.6$ ）
イソロイシン	1.47	ミリモル/L（ $pK_s=9.62$ ）
メチオニン	1.30	ミリモル/L（ $pK_s=9.21$ ）
リジン/HCl	0.95	ミリモル/L（ $pK_s=9.74$ ）

ヒステジン	1.04	ミリモル/L（ $pK_s=7.5$ ）
スレオニン	1.24	ミリモル/L（ $pK_s=9.12$ ）
フェニルアラニン	0.78	ミリモル/L（ $pK_s=9.13$ ）
トリプトファン	0.30	ミリモル/L（ $pK_s=9.39$ ）
アルギニン	1.40	ミリモル/L（ $pK_s=10.76$ ）
アラニン	2.42	ミリモル/L（ $pK_s=9.69$ ）
プロリン	1.16	ミリモル/L（ $pK_s=10.6$ ）
グリシン	1.54	ミリモル/L（ $pK_s=9.6$ ）
セリン	1.10	ミリモル/L（ $pK_s=9.15$ ）
チロシン	0.36	ミリモル/L（ $pK_s=9.11$ ）

まず、第1の個別溶液および第2の個別溶液の $pK$ 値を（3）式を使って別々に計算する。その結果、（2）式および上記データによって、Dを第1の個別溶液用に計算する。この段階で（1）式を解くパラメータはすべてわかっているから、第2の個別溶液の $pH$ 値はこの式によって計算できる。 $pH$ 値はHClを1ミリモル/Lとして設定している。

第1および第2の個別溶液の $pH$ 値はオートクレーブ処理に先立って決められた。オートクレーブ後、二つの溶液は混合して使用準備できたCAPD溶液が形成された。1系統の試験で試験したバッグの数は8から9個であった。すべてのバッグにつき、2回の測定を行った。それに加えて、使用準備できた腹膜透析溶液中の $pCO_2$ 値を決定した。結果は次に表に示してある。

第1の個別溶液	第2の個別溶液	二つの個別溶液を混合後のCAPD溶液（37℃）		$pCO_2$
pH（設定）	pH（調整）	pH（期待値）	pH（測定値）	（mmHg）
5.00	7.25	7.20	7.25	62.7
5.20	7.32	7.40	7.41	38.8
5.50	7.57	7.60	7.59	28.1

上の表に示されるように、腹膜透析溶液の狙いとした $pH$ 値は実際に優れた近似で得られた。第1の値では、偏差はほんの0.05 $pH$ 単位であり、次のふたつの値では偏差はほんの0.01 $pH$ 単位である。しかし、目標 $pH$ 値と腹膜透析溶液で実際に得られた $pH$ 値の間の優れた対応の前提条件となっているのは、 $pH$ は個別溶液に於いて正確に調整することができそれが安定に保持されるということである。

Fig. A

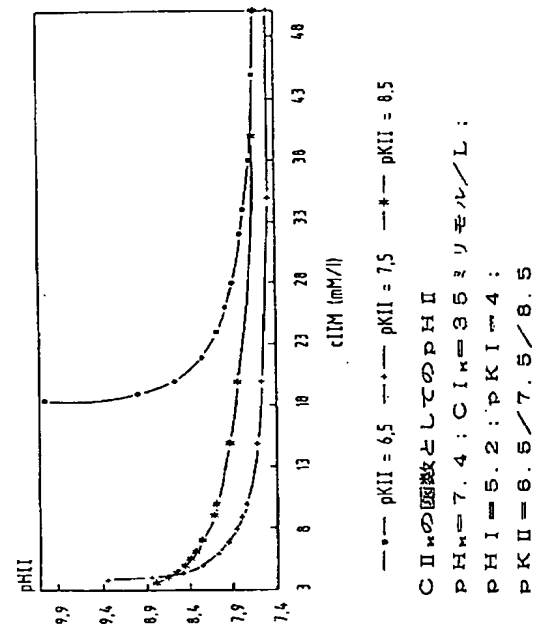
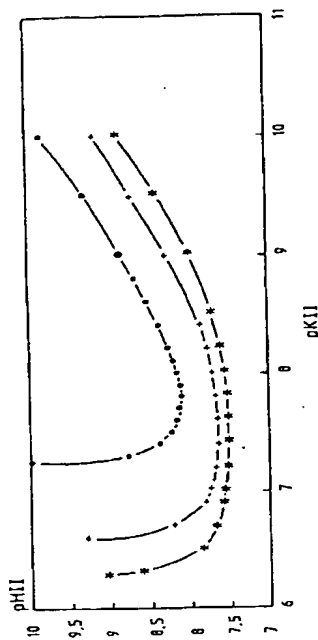


Fig. B



—●— cIIM = 5mM/l —○— cIIM = 15 mM/l —●— cIIM = 30 mM/l

pK II の函数としての pH II  
 PHW = 7.4 : C IIM = 35 ミリモル/L :  
 PH I = 5.2 : pK I = 4 :  
 C IIM = 5 / 15 / 30 ミリモル/L

## 国際調査報告

International application No.  
PCT/EP 93/00837

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. 5 A61K37/02; A61K37/02; A61K37/02; 33:00, 31:00, 31:415, 31:405, 31:40, 31:195, 31:19		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classifications and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. 5 A61M		
Documentation searched when this missing documentation is not shown the search documents are included in the fields searched		
Excluded documents listed during the international search (name of the base ref. where possible, search areas used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
A	WO, A, 9 108 008 (BAXTER INTERNATIONAL, INC.) 13 June 1991 see page 8, line 22 - page 10, line 28	1, 2, 3, 5, 6
A	EP, A, 0 437 274 (INDIPRO MEDICA GmbH) 17 June 1991 see page 6, line 4 - page 9, line 39	1, 2, 3, 5, 7
A	EP, A, 0 022 922 (GAMBRO & CO. KG) 28 January 1988 see claims	1, 3, 5-7
A	EP, A, 0 399 549 (PRESENTUS AG) 26 November 1990 cited in the application see page 4, line 10 - page 6, line 54	1, 2, 5, 7
A	WO, A, 8 701 286 (RESEARCH CORP. LTD.) 12 March 1987 see claim 1	4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Doc. C. <input type="checkbox"/> See patent family names.		
* Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "X" documents which may throw doubt on priority claims (i) or which are cited to establish the priority date of certain claims or other specific matters (see Remarks) "Y" documents relating to a not designated, i.e. published in other states "Z" documents published prior to the international filing date but not taken into account in the international search report		
* Other documents published after the international filing date or priority date and not taken into account in the international search report: "A" documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered as novel or inventive in view of the disclosure in these documents "X" documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered as novel or inventive in view of the disclosure in these documents "Y" documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered as novel or inventive in view of the disclosure in these documents "Z" documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered as novel or inventive in view of the disclosure in these documents		
Date of the actual date of the international search 11 June 1993 (11.06.93)		Date of mailing of the international search report 16 June 1993 (16.06.93)
Name and address of the ISA/EU European Patent Office Friedrichstr. 10 10117 Berlin		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/216 (second sheet) (July 1992)

## 国際調査報告

EP 9300837  
SA 72339

This entry into the patent file is intended to inform the public of the documents used in the international search report.  
 The documents are as contained in the European Patent Office EPO file.  
 The European Patent Office is not liable for any errors or omissions in this entry.

11/06/93

Patent document used in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
WO-A-9108008	13-06-91	US-A- 5092839 AU-A- 6965491 EP-A- 0456806	03-03-92 26-06-91 21-11-91
EP-A-0437274	17-07-91	WO-A- 9110457	25-07-91
EP-A-0022922	28-01-81	DE-A- 2929871 AT-T- 3241 JP-A- 56020511	29-01-81 15-05-83 26-02-81
EP-A-0399549	28-11-90	DE-A- 3917251 AU-B- 633317 AU-A- 5581390 CA-A- 2017531 JP-A- 3103265 US-A- 5211643	29-11-90 11-02-93 29-11-90 26-11-90 30-04-91 18-05-93
WO-A-8701286	12-03-87	AU-B- 587061 AU-A- 6227686 EP-A, B 0270545 JP-T- 63501404 US-A- 4905616	03-08-89 24-03-87 15-06-88 02-06-88 06-03-90

For more details about this entry, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82



【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成11年(1999)5月11日

【公表番号】特表平6-507822

【公表日】平成6年(1994)9月8日

【年通号数】

【出願番号】特願平5-517118

【国際特許分類第6版】

A61M 1/28  
1/14 523

【FI】

A61M 1/28  
1/14 523

手続補正書

平成10年9月9日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成5年特許第517118号

2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 アメリカ合衆国 イリノイ 60015-4633,  
ディアフノールド、ワン バクスター パークウェイ  
(當地なし)

名称 バクスター インターナショナル インコーポレイテッド

3. 代理人

住所 〒540-0015 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号  
クリスタルタワー15階

氏名 (7828) 芥屋士 山本秀策  
電話 (大阪) 06-949-8810

4. 補正対象書類名

請求の範囲

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容

請求の範囲を別紙の通り補正します。

請求の範囲

1. 二つの個別溶液から得られ、得られる水性緩衝液であって、第1の個別溶液が緩衝性物質ならびにモノ-および/またはジカルボン酸のアニオンを含み4.5~5.8のpH値をもち、第2の個別溶液が重炭酸イオンおよび/またはペプチド成分を含み7.2~10.0のpH値をもち、および使用準備のできた溶液が23~26ミリモル/Lの重炭酸イオンを含みCO<sub>2</sub>分圧25~70mmHg、pH値7.2~7.6であることを特徴とする水性緩衝液溶液。
2. 二つの個別溶液が二つのチャンバーを備えたバッグの別々の区画で用いることができることを特徴とする請求項1に記載の溶液。
3. 第2の個別溶液中のアミノ酸成分が単一のアミノ酸または最低限二つのアミノ酸の混合物であることを特徴とする請求項1または2に記載の溶液。
4. 第2の個別溶液中のペプチド成分が単一のペプチドまたは最低限二つのペプチドの混合物であることを特徴とする請求項1または2に記載の溶液。
5. 第1の個別溶液中の緩衝性物質がグルコースであることを特徴とする請求項1から4のいずれかに記載の溶液。
6. 第1の個別溶液中のカルボン酸アニオンが乳酸塩であることを特徴とする請求項1から5のいずれかに記載の溶液。
7. 加えてNa<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、またはK<sup>+</sup>のようなイオンが存在することを特徴とする請求項1から6のいずれかに記載の溶液。